

13.11.03

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

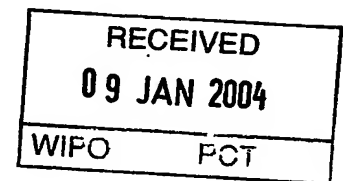
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年10月1日  
Date of Application:

出願番号 特願2002-288401  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2002-288401]

出願人 鐘淵化学工業株式会社  
Applicant(s):

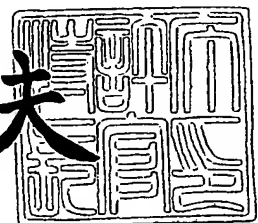


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月18日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4890

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D277/00  
C07M 7:00

【発明者】

【住所又は居所】 京都市左京区北白川追分町 京都大学大学院理学研究科  
化学専攻有機合成化学研究室内

【氏名】 丸岡 啓二

【発明者】

【住所又は居所】 京都市左京区北白川追分町 京都大学大学院理学研究科  
化学専攻有機合成化学研究室内

【氏名】 大井 貴史

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1 - 8 鐘淵化学工業株式会  
社高砂工業所内

【氏名】 井上 健二

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005027

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

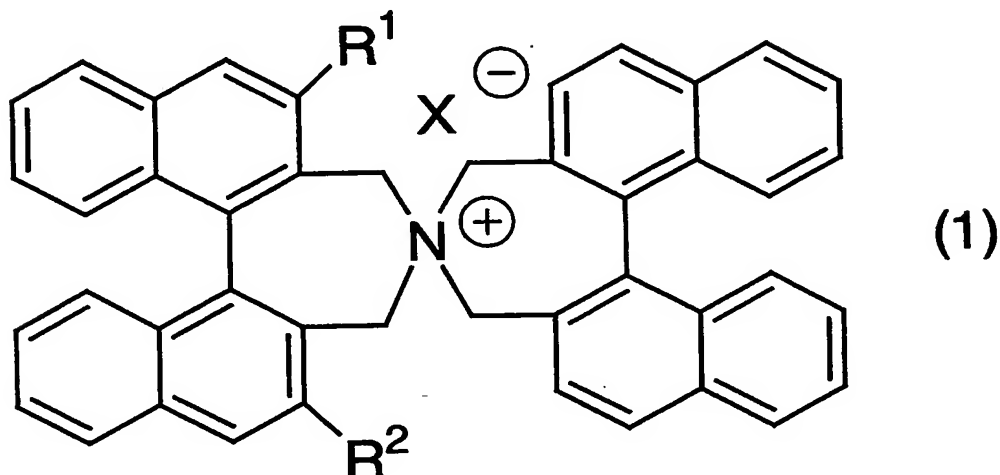
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性  $\alpha$ -置換システインまたはその塩の製造方法並びにその合成中間体及びその製造方法

【特許請求の範囲】

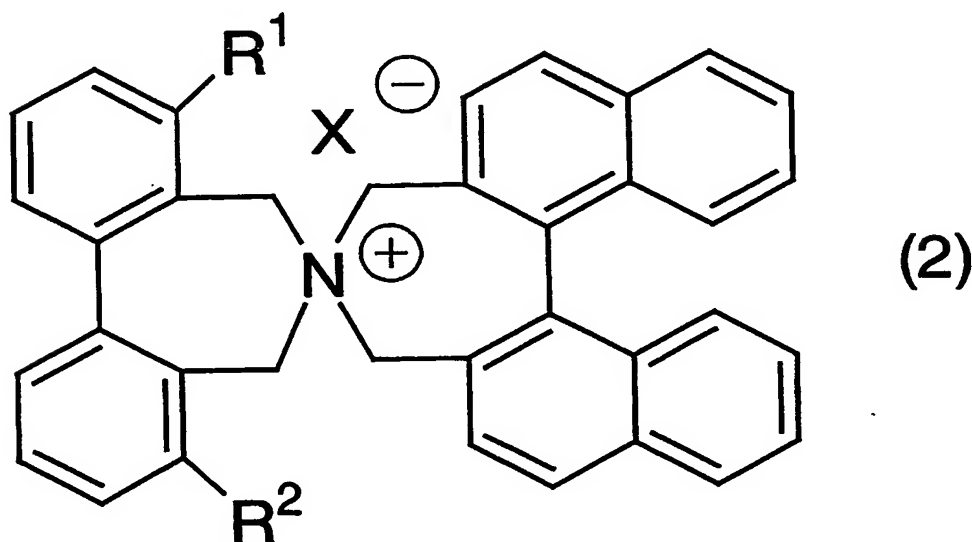
【請求項 1】 一般式 (1) ;

【化 1】



あるいは一般式 (2) ;

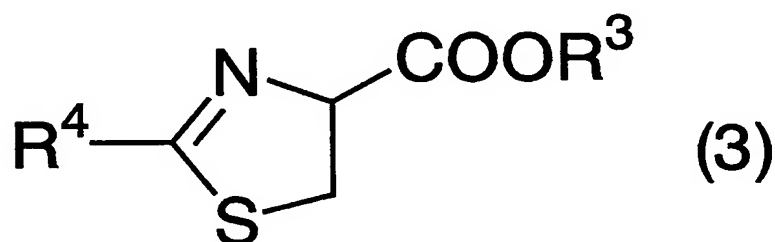
【化 2】



(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基、 $C_2 \sim C_6$

の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルケニル基,  $C_2 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキニル基, 置換基を有していても良いアリール基, 置換基を有していても良いヘテロアリール基, 置換基を有していても良いアラルキル基, 置換基を有していても良いヘテロアラルキル基,  $C_1 \sim C_{15}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルカノイル基, 芳香環上に置換基を有していても良いアロイル基を表し、 $R^1$ および $R^2$ は互いに同じまたは異なっても良く、 $X$ はアンモニウムカチオンのカウンターアニオンとなり得るヘテロ原子あるいは原子団を表す) で表される光学活性な軸不斉 4 級アンモニウム塩を触媒として用い、一般式 (3) ;

【化 3】



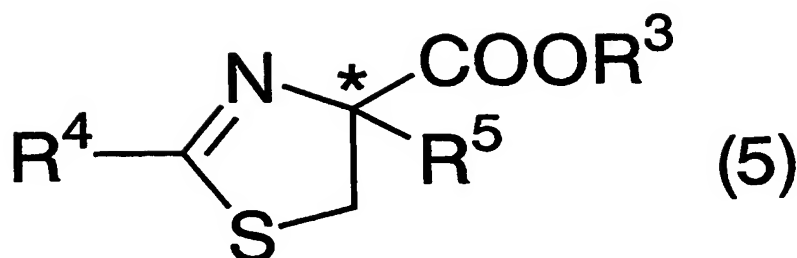
(式中  $R^3$  は  $C_1 \sim C_{10}$  の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基またはアルキルシリル基を表し、 $R^4$  は置換基を有していてもよいアリール基,  $C_1 \sim C_{20}$  の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表す) で表されるチアゾリン化合物を、塩基の存在下、一般式 (4) ;

【化 4】



(式中、 $R^5$  は  $C_1 \sim C_{20}$  の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基、 $L$  は脱離基を表す) で表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式 (5) ;

【化5】



(式中\*は不斉炭素原子を表し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性チアゾリン化合物の製造方法。

【請求項2】 反応終了後、前記式(1)または(2)で表される光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩を、吸着剤を充填したカラムクロマトグラフィーにより反応混合物より分離・回収し、これを再利用することを特徴とする請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 前記式(1)および(2)において $R^1$ 、 $R^2$ が、置換基を有していても良いフェニル基、置換基を有していても良いナフチル基、置換基を有していても良いアントリル基、置換基を有していても良いフェナントリル基、置換基を有していても良いテルフェニル基のいずれかである請求項1又は2記載の製造方法。

【請求項4】 前記式(1)および(2)において $R^1$ 、 $R^2$ が同一の構造を有する基である請求項1から3のいずれかに記載の製造方法。

【請求項5】 前記式(1)および(2)においてXがハロゲン原子である請求項1から4のいずれかに記載の製造方法。

【請求項6】 前記式(3)において $R^3$ がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基のいずれかである請求項1から5のいずれかに記載の製造方法。

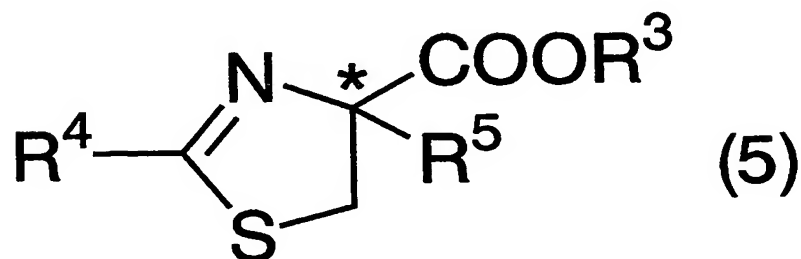
【請求項7】 前記式(3)において $R^4$ が置換基を有していても良いフェニル基である請求項1から6のいずれかに記載の製造方法。

【請求項8】 前記式(4)において $R^5$ がメチル基、エチル基、アリル基、プロパルギル基、ベンジル基のいずれかである請求項1から7のいずれかに記載の製造方法。

【請求項9】 前記式（4）においてLがハロゲン原子である請求項1から8のいずれかに記載の製造方法。

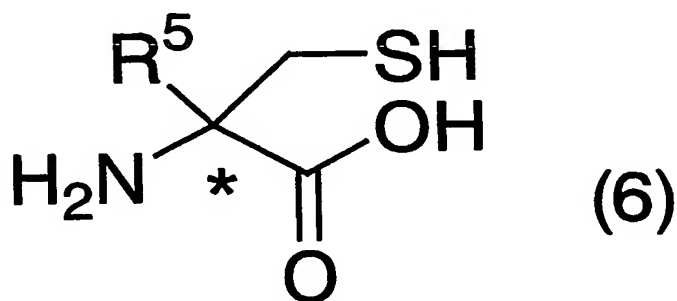
【請求項10】 一般式（5）；

【化6】



（式中\*は不斉炭素を表し、R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基またはアルキルシリル基を表し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアリール基、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表し、R<sup>5</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表す）で表される光学活性チアゾリン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式（6）；

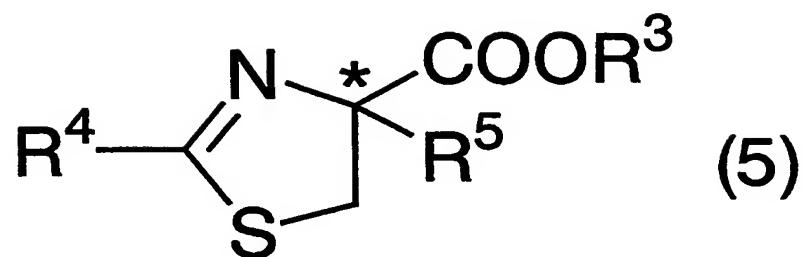
【化7】



（式中、\*、R<sup>5</sup>は前記と同じ意味を表す）で表される光学活性α-置換システインまたはその塩の製造方法。

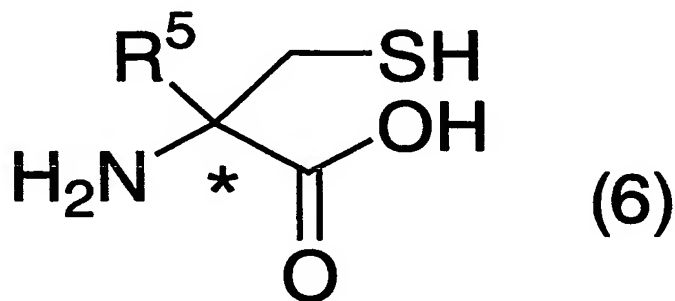
【請求項11】 請求項1から9のいずれかに記載の方法により得られた一般式（5）；

【化 8】



(式中\*は不斉炭素を表し、 $\text{R}^3$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基またはアルキルシリル基を表し、 $\text{R}^4$ は置換基を有していてもよいアリール基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表し、 $\text{R}^5$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表す) で表される光学活性チアゾリン化合物を加水分解することを特徴とする、一般式 (6) ;

【化 9】

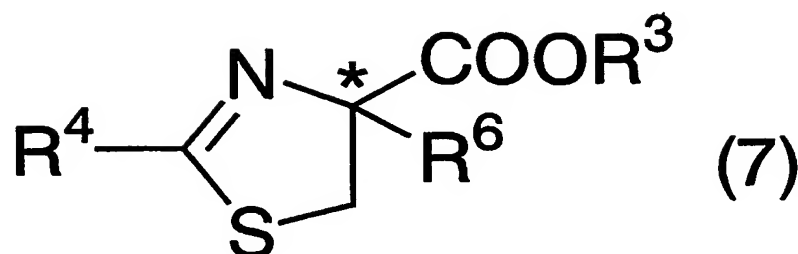


(式中、\*,  $\text{R}^5$ は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性  $\alpha$ -置換システインまたはその塩の製造方法。

【請求項 12】 加水分解に酸を使用することを特徴とする請求項 10 又は 11 に記載の製造方法。

【請求項 13】 一般式 (7) ;

【化 1 0】



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基、またはアルキルシリル基を表し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアリール基、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表し、R<sup>6</sup>はC<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表す)で表される光学活性チアゾリン化合物。

【請求項 14】 R<sup>3</sup>がメチル基，エチル基，プロピル基，イソプロピル基，  
n-ブチル基，sec-ブチル基，t-ブチル基のいずれかである請求項 13 記  
載の化合物。

【請求項15】  $R^4$ が置換基を有していても良いフェニル基である請求項13記載の化合物。

【請求項16】 R<sup>6</sup>がエチル基， n－プロピル基， イソプロピル基， n－ブチル基， sec－ブチル基， t－ブチル基， ペンチル基， ヘキシル基， シクロプロピルメチル基， シクロペンチルメチル基， シクロヘキシルメチル基， アリル基， 2－ブテニル基， 1－メチル－2－プロペニル基， 2－メチル－2－プロペニル基， ベンジル基， クロロベンジル基， フルオロベンジル基， プロモベンジル基， ジクロロベンジル基， ジフルオロベンジル基， ジプロモベンジル基， メチルベンジル基， アニシルベンジル基， 3， 4－ジブトキシベンジル基， インドリルメチル基， ナフチルメチル基， プロパルギル基， t－ブトキシカルボニルメチル基のいずれかである請求項13記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】



**【発明の属する技術分野】**

本発明は、医薬品等の中間体として有用な、光学活性  $\alpha$ -置換システインまたはその塩の製造方法と、その合成に有用な中間体およびその製造方法に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

$\alpha$  位に 2 つの異なる置換基を有する光学活性アミノ酸誘導体のひとつである、光学活性  $\alpha$ -置換システイン誘導体またはその塩の製造方法としては、以下の様な方法が知られている。

- 1) 光学活性システインとピバルアルデヒドより得られる光学活性チアゾリジン化合物への不斉アルキル化による方法 (特表 2000-515166, WO01/72702, WO01/72703)。
- 2) 光学活性アラニンとベンズアルデヒドより得られる光学活性チアゾリジン化合物への不斉チオアルキル化による方法 (Tetrahedron, 1999, 55, 10685~10694)。
- 3) 光学活性バリンとアラニンより合成される光学活性ジケトピペラジン化合物を不斉プロモメチル化し、得られた化合物の臭素原子をアルカリ金属アルキルチオラートで置換する方法 (J. Org. Chem., 1992, 57, 5568~5573)。
- 4) 2-メチル-2-プロペン-1-オールのシャープレス不斉酸化により得られる光学活性な 2-メチルグリシドールから光学活性アジリジン化合物を合成し、これにチオールを反応させる方法 (J. Org. Chem., 1995, 60, 790~791)。
- 5) アミノマロン酸誘導体をアルキル化した後に、豚肝臓エステラーゼ (以下 PLE と略す) による非対称化を行い、得られた光学活性エステルをチオ酢酸アルカリ金属塩と反応させる方法 (J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 8449~8450)。
- 6) システイン誘導体より合成されるチアゾリン化合物のメチル化により得られるラセミ体のチアゾリン化合物をキラル HPLC にて分離精製する方法 (Synlett., 1994, 9, 702-704)。

## 【0003】

しかしながら、1)、2)、3)のいずれの方法においても、プチルリチウム等の高価な塩基を用いた低温反応が含まれ、特殊な製造設備が必要である。また、4)の方法は工程数が長くて煩雑であり、工業的に不利である。5)の方法ではP L Eを用いたジエステルの非対称化を鍵工程としているが、P L Eは大量生産が困難であるため工業的規模での安定確保は難しく、実用的とは言い難い。6)の方法ではチアゾリン化合物の不斉アルキル化は知られておらず、ラセミ体のキラルH P L Cによる分割が不可欠であるが、不要の鏡像異性体をラセミ化して再利用することができないために生産性が低く、工業規模での製造は有利ではない。以上のように、いずれの方法においても光学活性 $\alpha$ -置換システインまたはその塩の工業的製造方法としては解決すべき課題を有している。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

上記に鑑み、本発明の目的は光学活性 $\alpha$ -置換システインまたはその塩を安価で入手容易な原料から簡便、また工業的に有利に製造できる実用的な方法を提供することにある。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

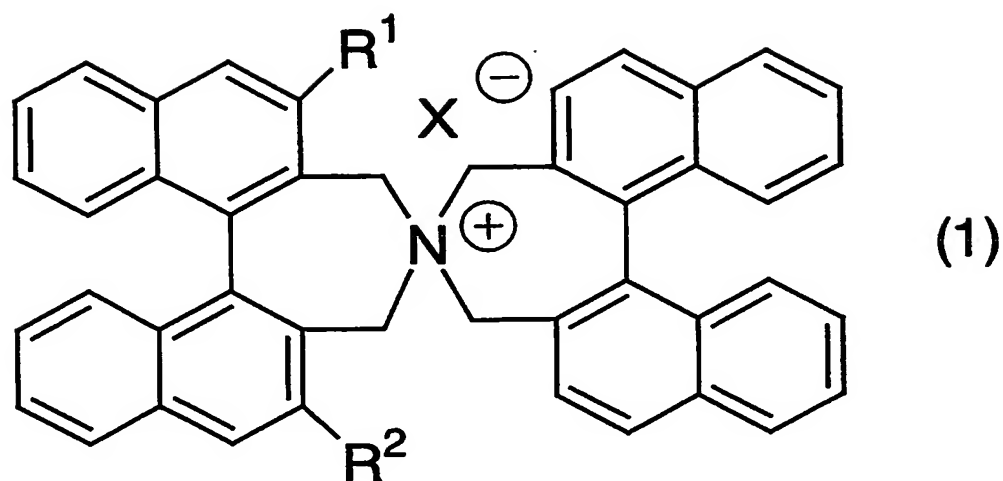
本発明者等は上記に鑑み、鋭意検討を行った結果、システイン誘導体をチアゾリン化合物とし、光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩を触媒として用いる立体選択的な置換基導入反応により光学活性チアゾリン化合物とし、これを加水分解することにより光学活性 $\alpha$ -置換システインまたはその塩を製造する方法を見出し、本発明を完成するに至った。

## 【0006】

すなわち本発明は一般式(1)；

## 【0007】

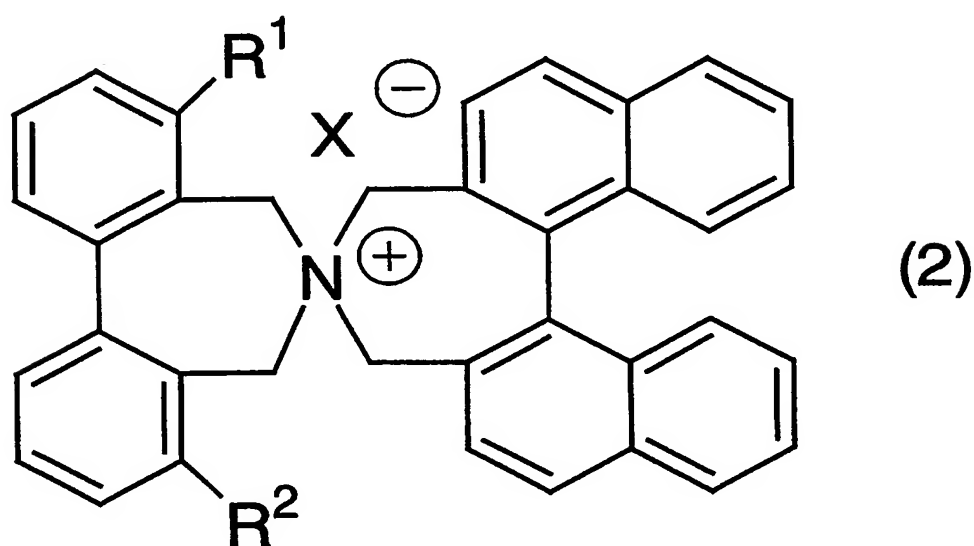
【化11】



あるいは一般式(2)；

【0008】

【化12】

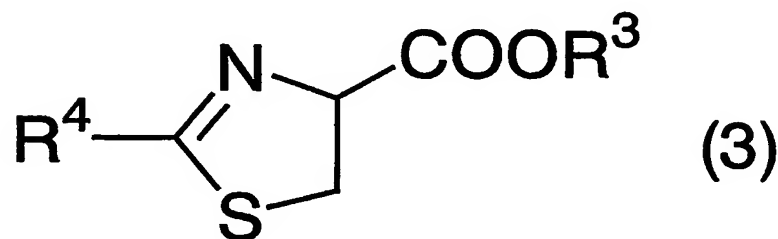


(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキニル基、置換基を有していても良いアリール基、置換

基を有していても良いヘテロアリール基、置換基を有していても良いアラルキル基、置換基を有していても良いヘテロアラルキル基、 $C_1 \sim C_{15}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルカノイル基、芳香環上に置換基を有していても良いアロイル基を表し、 $R^1$ および $R^2$ は互いに同じまたは異なっても良く、 $X$ はアンモニウムカチオンのカウンターアニオンとなり得るヘテロ原子あるいは原子団を表す) で表される光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩を触媒として用い、一般式(3) ;

【0009】

【化13】



(式中 $R^3$ は $C_1 \sim C_{10}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基またはアルキルシリル基を表し、 $R^4$ は置換基を有していてもよいアリール基、 $C_1 \sim C_{20}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表す) で表されるチアゾリン化合物を、塩基の存在下、一般式(4) ;

【0010】

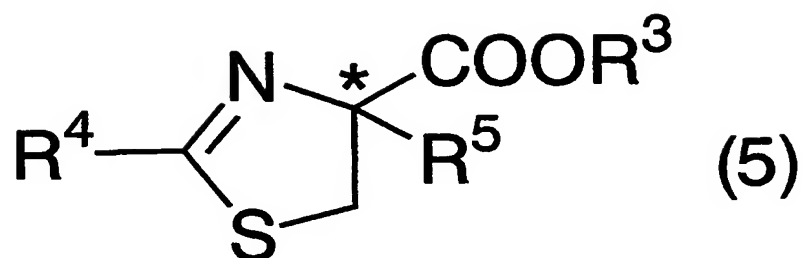
【化14】



(式中、 $R^5$ は $C_1 \sim C_{20}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基、 $L$ は脱離基を表す) で表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式(5) ;

【0011】

【化15】



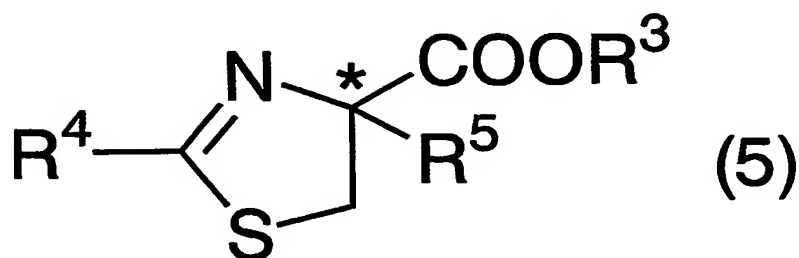
(式中\*は不斉炭素原子を表し、 $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性チアゾリン化合物の製造方法である。

【0012】

また本発明は、一般式 (5) ;

【0013】

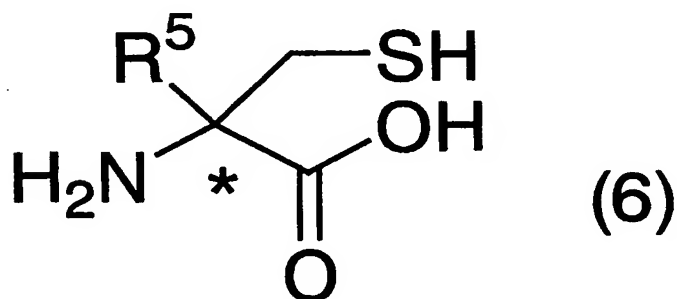
【化16】



(式中\*,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性チアゾリン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式 (6) ;

【0014】

【化17】



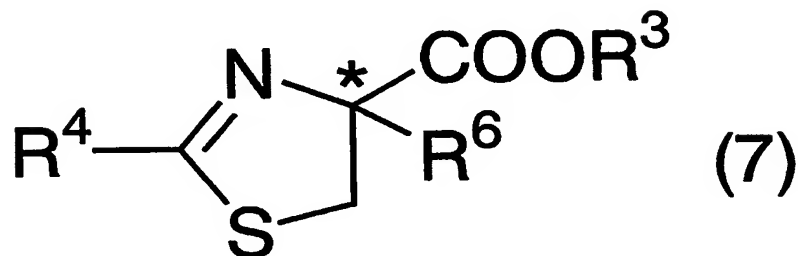
(式中、\*, R<sup>5</sup>は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性  $\alpha$ -置換システムまたはその塩の製造方法でもある。

【0015】

さらに本発明は、一般式 (7) ;

【0016】

【化18】



(式中、\*, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>は前記と同じ意味を表し、R<sup>6</sup>はC<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表す) で表される光学活性チアゾリン化合物でもある。

【0017】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0018】

まず触媒および反応基質について説明する。

【0019】

前記式 (1) あるいは (2) で表される光学活性な軸不斉 4 級アンモニウム塩は、例えば、J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 6515~6520, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 5228~5229, 特開 2001-48866 等に報告されている方法により合成される。ここでいう光学活性とは、考えられる各種光学異性体のうち、ひとつの特定の光学異性体の存在率が他の異性体よりも多いことを言う。本発明において前記式 (1) あるいは (2) で表される光学活性な軸不斉 4 級アンモニウム塩を、チアゾリン化合物 (3) への立体選択的置換基導入反応の触媒として用いる場合、より高い立体選択性の発現のためには、特定の異性体の存在率は 90% 以上が好ましく、

より好ましくは95%以上、さらに好ましくは98%以上である。式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキニル基、置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良いヘテロアリール基、置換基を有していても良いアラルキル基、置換基を有していても良いヘテロアラルキル基、 $C_1 \sim C_{15}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルカノイル基、芳香環上に置換基を有していても良いアロイル基を表し、 $R^1$ および $R^2$ は互いに同じまたは異なっているとしても良い。

#### 【0020】

$R^1$ および $R^2$ で表される原子としては、例えば水素原子が挙げられる。また $C_1 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基としては、メチル基、トリフルオロメチル基、*t*-ブトキシメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、アリル基、プロパルギル基などが挙げられる。 $C_2 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルケニル基としては、例えば、ビニル基、プロペニル基、スチリル基、イソプロペニル基、シクロプロペニル基、ブテニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、ヘキセニル基、シクロヘキセニル基などが挙げられる。 $C_2 \sim C_6$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキニル基としては、例えば、エチニル基、プロピニル基、フェニルエチニル基、シクロプロピルエチニル基、ブチニル、ペンチニル、シクロブチルエチニル基、ヘキシニル基などが挙げられる。置換基を有していても良いアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、テルフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 5-*t*-ブチルフェニル基、3', 3'', 5', 5''-*t*-ブチル-*m*-テルフェニル

基などが挙げられる。置換基を有していても良いヘテロアリアル基としては、例えば、ピロリル基、ピリジル基、キノリル基、イミダゾリル基、フリル基、インドリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、2-フェニルチアゾリル、2-アニシルチアゾリル基などが挙げられる。置換基を有していても良いアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、クロロベンジル基、プロモベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、アントラセニルメチル基、3,5-ジフルオロベンジル基、トリチル基などが挙げられる。置換基を有していても良いヘテロアラルキル基としては、ピリジルメチル基、ジフルオロピリジルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、フルフリル基、チエニルメチル基などが挙げられる。C<sub>1</sub>~15の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルカノイル基としては、アセチル基、グリコロイル基、グリシル基、プロパノイル基、ブチロイル基、ペンタノイル基、シクロペンタンカルボニル基、ヘキサノイル基、シクロヘキサンカルボニル基、シンナモイル基などが挙げられる。芳香環上に置換基を有していても良いアロイル基としては、例えば、ベンゾイル基、サリチロイル基、ナフトイル基が挙げられる。本発明においてより高い収率および選択性の実現のためには、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、テルフェニル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,5-*t*-ブチルフェニル基、3',3'',5',5''-*t*-ブチル-*m*-テルフェニル基、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、アントラセニルメチル基、3,5-ジフルオロベンジル基、トリチル基などが好ましく、ナフチル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,5-*t*-ブチルフェニル基、3',3'',5',5''-*t*-ブチル-*m*-テルフェニル基が特に好ましい。

### 【0021】

Xはアンモニウムカチオンのカウンターアニオンとなり得るヘテロ原子あるいは原子団を表わし、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ヘキサフルオロホスフェートアニオン、トリフルオロメチルスルホネートアニオン、メチルスルホネートアニオンなどが挙げられるが、本発明においてより高い収率と選択性のために好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくは臭素原子であ



る。

### 【0022】

一般式(3)で表されるチアゾリン化合物は、ニトリル化合物とシステイン誘導体の直接反応、あるいは、例えば Synlett, 1994, 9, 702~704 などに報告されているようにニトリル化合物を塩化水素処理によりイミダートとしてからシステイン誘導体と反応させることにより合成することができる。式中、 $R^3$ は $C_1\sim C_{10}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基、アルキルシリル基を表し、 $R^4$ は置換基を有していてもよいアリール基、 $C_1\sim C_{20}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表す。ニトリル化合物は入手可能なものであれば特に制限されるものではないが、 $R^4$ として置換基を有していてもよいアリール基としては、例えばフェニル基、4-メトキシフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などが、 $C_1\sim C_{20}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基としては、例えば、メチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基などが挙げられるが、合成の容易さおよび立体選択的置換基導入反応の高い選択性のためには、フェニル基、4-メトキシフェニル基であることが好ましい。 $R^3$ として $C_1\sim C_{10}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基としては、例えば、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基が挙げられ、アルキルシリル基としては、例えば *t*-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基が挙げられるが、高い選択性を確保するためにはエチル基、*t*-ブチル基が好ましい。

### 【0023】

一般式(4)で表される化合物においては、チアゾリン化合物と反応し得るものであれば特に制限されるものではなく、式中、 $R^5$ は $C_1\sim C_{20}$ の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置換基を有していても良いアルキル基を表す

が、これらの例としては例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、アリル基、2-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、ベンジル基、クロロベンジル基、フルオロベンジル基、ブロモベンジル基、ジクロロベンジル基、ジフルオロベンジル基、ジブロモベンジル基、メチルベンジル基、アニシルメチル基、3, 4-ジブトキシベンジル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル基、プロパルギル基、*t*-ブトキシカルボニルメチル基などが挙げられ、本発明においてはメチル基、ベンジル基、アリル基、プロパルギル基が好ましい。またLは脱離基を表し、例えばハロゲン原子、メタンスルフォニルオキシ基、*p*-トルエンスルフォニルオキシ基、トリフルオロメタンスルフォニルオキシ基などが挙げられ、好ましくはハロゲン原子であり、なかでもヨウ素原子、臭素原子が特に好ましい。

#### 【0024】

次に光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩を触媒として用いる、チアゾリン化合物の立体選択的置換基導入反応について説明する。反応は通常溶媒中で行われ、溶媒としては有機溶媒もしくは有機溶媒と水からなる2相系溶媒を用いることができる。単独あるいは水との2相系で反応が行える有機溶媒としては、基質および触媒が一部あるいは完全に溶解するものであれば特に制限されるものではないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン等が挙げられるが、高収率、高選択性を実現し、また安価なことから工業的にも有利であるトルエンを用いることが好ましい。

#### 【0025】

溶媒使用量は、チアゾリン化合物(3)に対し、容積(mL)/重量(g)比で好ましくは5~60倍であり、より好ましくは6~40倍である。

#### 【0026】

反応は塩基存在下に行われるが、塩基としてはチアゾリン化合物(3)のエノラートを発生させ得るものであれば、特に制限されるものではない。反応を有機

溶媒単独で行う場合には、例えばブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、水酸化セシウム-水和物等が挙げられるが、高い選択性を得るためには水酸化セシウム-水和物を用いることが好ましい。有機溶媒と水の2相系で行う場合には、無機塩基の使用が可能であり、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、水酸化セシウム等が挙げられるが、反応の収率、選択性ともに良好な結果を与え、なおかつ安価である水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを用いることが好ましい。

#### 【0027】

塩基の使用量は、チアゾリン化合物(3)に対して1~50当量が好ましく、より好ましくは1~20当量である。また無機塩基を使用する場合には水溶液として用いるが、溶液濃度は好ましくは10~80%であり、より好ましくは30~60%である。

#### 【0028】

反応は溶媒に、塩基、チアゾリン化合物(3)、化合物(4)、キラル触媒を加え、空气中あるいは不活性気体中で行われる。空气中で行う場合、チアゾリン化合物によっては立体選択的置換基導入反応よりもチアゾリンの酸化反応が優先的に起こりチアゾールが生成し、目的化合物がほとんど得られない場合があり、不活性気体中で行うことがより好ましい。反応温度としては、水、有機溶媒の2相系で行う場合には0°C~50°Cが好ましく、さらに好ましくは0°C~10°Cである。有機溶媒単独で行う場合には好ましくは-20°C~50°Cであり、さらに好ましくは-20°C~10°Cである。

#### 【0029】

上記一般式(1)または(2)で表される光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩は、チアゾリン化合物(3)への立体選択的置換基導入反応においてキラル触媒として機能する。一般式(1)で表される触媒は、2つの軸不斉を有するため4種の異性体が存在するが、一般的に2つの軸不斉の立体が同一である触媒の方がより高い選択性を与える傾向にある。

#### 【0030】

また、(1)または(2)で表される光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩は

、その立体により与える生成物の立体が異なる。すなわち互いにエナンチオマーの関係にある触媒を用いると、一方のエナンチオマーともう一方のエナンチオマーは互いに異なる立体の生成物を同じ選択性および収率で与える。したがって、使用する触媒を選択することにより目的物の立体を制御することができる。

#### 【0031】

触媒の使用量は、チアゾリン化合物（3）に対してmol%で好ましくは0.01～20%、より好ましくは0.1～1%である。

#### 【0032】

化合物（4）の使用量については、チアゾリン化合物（3）に対して好ましくは1～10当量であり、より好ましくは1～5当量である。

#### 【0033】

反応時間は、好ましくは0.5～24時間程度であるが、あまり長時間反応を行うと、チアゾリンが一部チアゾールに酸化されることが懸念されるため、より好ましくは0.5～12時間程度である。

#### 【0034】

反応後の後処理としては例えば、反応溶液に水を加え、適当な有機溶媒にて抽出を行う。抽出溶媒としては、反応生成物を溶かし得るものであれば特に制限されるものではなく、一般的な有機溶媒が使用可能である。

#### 【0035】

得られた有機層を乾燥、濃縮することにより得た粗生成物は、そのまま次工程のチアゾリン環の開環反応に供しても良いし精製しても良い。光学活性チアゾリン化合物（5）の単離精製は、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて行われる。

#### 【0036】

また本反応においてはキラル触媒を回収、再使用することが可能である。例えば反応終了後、反応溶液を水で希釈後に酸で中和し、これを適当な有機溶媒で抽出した有機層を乾燥、濃縮し粗生成物を得る。これを、適当な吸着剤を充填したカラムクロマトグラフィーに供し、光学活性チアゾリン化合物（5）とキラル触媒を分離、触媒を回収することができる。中和に用いる酸としては、例えば塩酸

、硫酸、酢酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられるが、回収される触媒が高い反応活性、選択性を有するには臭化水素酸を用いることが好ましい。抽出溶媒としては、反応生成物および触媒を溶かし得るものであれば特に制限されるものではなく、一般的な有機溶媒が使用可能であり、例えば酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、トルエンなどが使用できるが、好ましくは酢酸エチル、塩化メチレンである。カラムに充填される吸着剤としては、特に制限されるものではないが、アルミナ、シリカゲル等が好ましく、分離性の面からシリカゲルがより好ましい。溶出液としては、光学活性チアゾリン化合物（５）を溶出させるには、目的物に応じて適当な有機溶媒の組み合わせを用いれば良いが、例えば酢酸エチル、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール、エタノールなどが挙げられ、これらの群より選択される１種以上の溶媒の組み合わせを用いることができ、好ましくは酢酸エチルとヘキサンの組み合わせである。光学活性チアゾリン（５）を溶出した後に、より高極性な溶出液を用いることにより触媒を回収することができる。より高極性の溶出液としては、低極性有機溶媒にアルコール類を適当な比率で混合した溶媒系が用いられる。低極性有機溶媒としては例えば、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、ヘキサンなどが挙げられるが、好ましくは塩化メチレンである。アルコール類としては、例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノールなどが挙げられるが、溶媒留去の容易さ、溶出効率の点からメタノールが好ましい。これらの混合比率は回収しようとする触媒の種類により最適に調整すれば良いが、好ましくは塩化メチレンがメタノールに対して容積で５倍～５０倍の混合比が好ましく、さらに好ましくは１０倍～３０倍である。回収された触媒は、特に新たに処理をすることなくそのまま再利用が可能である。

#### 【0037】

得られた光学活性チアゾリン化合物（５）を加水分解することで、光学活性 $\alpha$ -置換システインまたはその塩（６）を得ることができる。加水分解の方法はチアゾリンを開環させ得る方法であれば特に制限されるものではないが、例えば酸またはアルカリによる方法が挙げられる。用いる酸としては、例えば塩酸、酢酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸が挙げられるが、好ましくは塩酸である

。用いるアルカリとしては、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウムが挙げられるが、好ましくは水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムである。酸、アルカリともに水溶液を用いることが好ましく、濃度は 0.1 N ~ 20 N が好ましく、より好ましくは 0.1 N ~ 10 N である。

#### 【0038】

反応温度は反応が効率良く進行するに十分な温度であれば良く、好ましくは 70°C ~ 150°C であり、さらに好ましくは 90°C ~ 120°C である。

#### 【0039】

反応時間は多くの場合、12 ~ 24 時間で終了、光学活性チアゾリン化合物 (5) の消失が TLC にて確認されるが、反応の遅い基質によってはさらに長時間反応を行う。また、耐圧反応器中で高温・高圧で行うことにより反応時間の短縮も可能である。

#### 【0040】

反応終了後、得られた光学活性  $\alpha$ -置換システインまたはその塩は、適当な溶媒を用いて晶析により単離精製を行う。使用する溶媒、晶析条件はそれぞれ得られた光学活性  $\alpha$ -置換システインに最適の条件を選択すれば良いが、例えばチアゾリン化合物 (3) のメチル化により得られた光学活性チアゾリン化合物 (5) の塩酸加水分解による光学活性  $\alpha$ -メチルシステイン塩酸塩の場合について説明する。反応終了後、減圧下、塩酸を全量が約 1/6 となるまで濃縮し、トルエンを加えさらに水分を共沸除去する。さらにトルエンを加え共沸除去を繰り返す過程において、光学活性  $\alpha$ -メチルシステイン塩酸塩が結晶として析出する。これをろ別し、トルエンで洗浄後、乾燥させることで良好な純度、収率で光学活性  $\alpha$ -メチルシステイン塩酸塩が得られる。

#### 【0041】

本発明において得られる光学活性チアゾリン化合物 (7) は、新規化合物であり、光学活性  $\alpha$ -置換システインまたはその塩の製造における有用な中間体となり得る。R<sup>3</sup>および R<sup>4</sup>で表される置換基は前記の通りであり、R<sup>6</sup>で表される置換基としては、C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub>の直鎖または分岐もしくは環を形成していても良く置

換基を有していても良いアルキル基であり、例えばエチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、アリル基、2-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、ベンジル基、クロロベンジル基、フルオロベンジル基、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、3,4-ブトキシベンジル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル基、プロパルギル基、*t*-ブトキシカルボニルメチル基などが挙げられる。

#### 【0042】

以下に実施例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 【0043】

##### 【実施例】

##### (参考例1) エチル 2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの製法

エチルベンズイミダート塩酸塩 (742.4 mg, 4 mmol), システインエチルエステル塩酸塩 (779.9 mg, 4.2 mmol), トリエチルアミン (585.5  $\mu$ L, 4.2 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、室温で一晩攪拌した。水を加えた後、メタノールを減圧下留去し、残った水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、濃縮することにより得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=8:1) にて精製し、目的物を得た (941.2 mg, 収率99%)

$^1\text{H}$  NMR (300 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )

##### (参考例2) *t*-ブチル 2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの製法

エチル 2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート (941.32 mg, 4 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、室温で30分攪拌した。メタノールを減圧下留去した後に、水層にクエン酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、濃縮することにより 2-フェニルチアゾリン-4-カル

ボン酸を得た。これを 0°C に冷却し、ジメチルアミノピリジン (391.0 mg, 3.2 mmol), t-ブタノール (1.15 mL, 12 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 溶液を加え、最後に 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (907.7 mg, 4.4 mmol) を加え、30 分攪拌した。生じたウレア化合物をろ別し、ろ液を 1N 塩酸で洗浄した後に、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下、溶媒を留去することにより得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1) により精製し、目的物 (無色オイル, 547.9 mg, 52% 収率) を得た。

#### 【0044】

$^1\text{H}$  NMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86–7.88 (2H, m), 7.39–7.49 (3H, m), 5.20 (1H, t), 3.63 (2H, d), 1.52 (9H, s)。

#### 【0045】

#### (実施例 1) t-ブチル (R)-4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの製法

アルゴン雰囲気下、参考例 2 のようにして得られた t-ブチル 2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート (79.0 mg, 0.3 mmol) 及び両軸不斉の立体が (S, S) である触媒 (8) (2.74 mg, 3  $\mu\text{mol}$ ) にトルエン (2 mL) を加えた。ヨウ化メチル (37.3  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol) を加え、0°C に冷却する。50% 水酸化カリウム水溶液 (1 mL) を加え、TLC にて t-ブチル 2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの消失が確認されるまで攪拌する。反応が終了したら水を加えて希釈し、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下、濃縮することにより得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した (ヘキサン: ジエチルエーテル = 10:1)。得られた生成物の  $^1\text{H}$  NMR より目的物であることがわかった (71.3 mg, 収率 86%)。これを HPLC にて分析 (カラム; CHRA LCEL OD (ダイセル社製)、移動相; ヘキサン: エタノール = 400:1, 保持時間 16.7 分 (major), 20.8 分 (



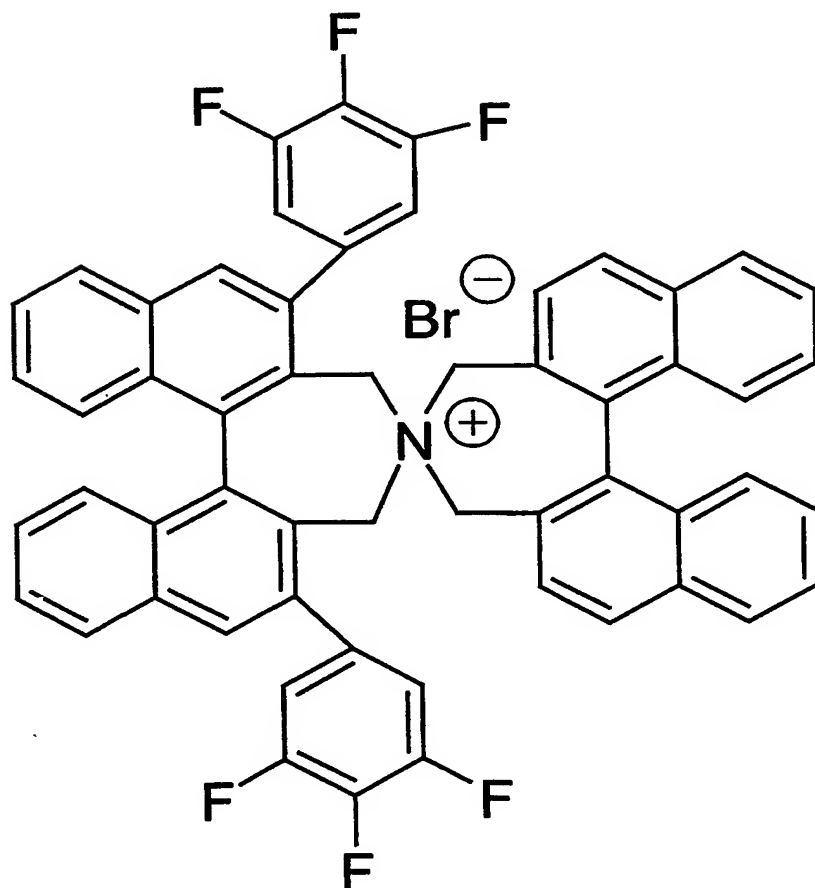
minor))した結果、光学純度は97% eeであった。また別途、光学活性 (R)-メチル-L-システイン t-ブチルエステルを原料として合成した t-ブチル (R)-4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート 標品の保持時間が16.7分であったことより、主たる生成物の立体がR体であると決定した。

## 【0046】

$^1\text{H}$  NMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.85–7.87 (2H, m), 7.40–7.47 (3H, m), 3.83 (1H, d), 3.25 (1H, d), 1.63 (3H, s), 1.50 (9H, s);  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -17.5$  (c 0.50,  $\text{CHCl}_3$ )。

## 【0047】

## 【化19】



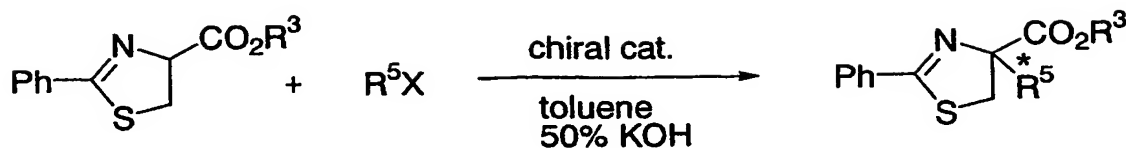
(8)

(実施例2～5) 実施例1と同じ触媒、実験操作により以下の光学活性チアゾ

リン化合物を合成した。

【0048】

【化20】



【0049】

【表1】

R <sup>5</sup> X	R <sup>3</sup>	Time, h	Yields, %	% ee
BnBr	Et	1.5	97	97
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	Et	1.5	99	96
HC≡CCH <sub>2</sub> Br	Et	4	74	95

得られた光学活性チアゾリン化合物のNMRスペクトルおよびHPLCの分析条件を以下に示す。

【0050】

(実施例2) 光学活性エチル 4-ベンジル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.87 (2H, m), 7.39-7.50 (3H, m), 7.21-7.28 (5H, m), 4.24 (2H, q), 3.82 (1H, d), 3.43 (1H, d), 3.35 (1H, d), 3.30 (1H, d), 1.27 (3H, t); [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = +73.6 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); HPLC: CHIRALPAK AS (ヘキサン: エタノール = 200:1), 保持時間 11.8分 (minor), 13.3分 (major)

(実施例3) 光学活性エチル 4-アリル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.87 (2H, m), 7.39-7.49 (3H, m), 5.78-5.85 (1H, m), 5.15-5.21 (2H, m), 4.23-4.31 (2H, m), 3.87 (1H, d), 3.39 (1H, d), 2.76-2.79 (2H, m), 1.31 (

3H, t);  $[\alpha]_{27}^D = +27.8$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); HPLC: CHIRALPAK AS (ヘキサン:エタノール=200:1), 保持時間9.3分 (minor), 10.1分 (major)

(実施例4) 光学活性エチル 4-プロパルギル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (400Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.84-7.86 (2H, m), 7.38-7.50 (3H, m), 4.24-4.38 (2H, m), 4.03 (1H, d), 3.62 (1H, d), 3.02 (1H, dd), 2.80 (1H, dd), 2.05 (1H, t), 1.33 (3H, t);  $[\alpha]_{27}^D = +88.9$  (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>); HPLC: CHIRALCEL OD (ヘキサン:エタノール=50:1), 保持時間12.5分 (minor), 18.6分 (major)

(実施例5) 光学活性t-ブチル 4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの製法における触媒回収・再利用

実施例1と同じ触媒, 実験操作において, TLCにより原料の消失が認められた後に水を加え, 1N 臭化水素酸水溶液で中和した後に塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:ジエチルエーテル=10:1) にて精製、目的物を得た (86%収率, 97% ee) 後に、カラムより塩化メチレン:メタノール=30:1~10:1を用いて触媒を溶出させ回収した (回収率90%)。回収された触媒を再度使用 (2回目サイクル) したところ、目的物が85%収率, 97% eeで得られた。さらに再度回収した触媒を用いた (3回目サイクル) ところ、目的物が83%収率, 97% eeで得られた。

【0051】

(実施例6) (R)- $\alpha$ -メチル-L-システイン塩酸塩の製法

窒素雰囲気下、ガラスの反応容器中にt-ブチル (R)-4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート (97% ee) (1g, 3.6 mmol) 及び4N塩酸水溶液 (10g) を加え還流させる。TLCにてt-ブチル (R)-4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの消失

を確認した後、全量が約 1/6 となるまで減圧下、濃縮する。トルエン (5 mL) を加え水分を共沸除去する。さらに同量のトルエンを用い、共沸除去操作を 2 度行い、生じた白色結晶をろ別、トルエンで洗浄した後、減圧下で一晩乾燥させた。得られた白色結晶 (0.54 g, 88.0% 収率) の  $^1\text{H}$  NMR 分析より、目的物である (R) -  $\alpha$  - メチル - L - システイン塩酸塩であることを確認した。

#### 【0052】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3.18 (1H, d), 2.89 (1H, d), 1.60 (3H, s)

#### (実施例 7) 光学活性 $\alpha$ - メチルシステイン塩酸塩の光学純度決定法

実施例 6 記載の方法で得られた (R) -  $\alpha$  - メチル - L - システイン塩酸塩 (74.9 mg, 0.44 mmol) を水 (3 mL) に溶解させ、炭酸水素ナトリウム (197.7 mg) を添加し、エタノール 3 mL を加えた。窒素置換後、クロロ炭酸ベンジルエステル (0.17 mL, 1.10 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液に濃塩酸を添加して pH = 1.9 とし、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。これを PTLC (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 に少量の酢酸を添加) で精製し  $^1\text{H}$  NMR にて分析したところ目的物 (106 mg, 収率 60%) であることがわかった。これを HPLC にて分析 (カラム: CHIRALCEL OD-RH (ダイセル社製), 移動相: リン酸二水素カリウム・リン酸水溶液 (pH 2.0) / アセトニトリル = 6/4, 流速: 1.0 mL/min, 検出波長: 210 nm, カラム温度: 30°C, 保持時間 19.15 分 (D 体), 22.92 分 (L 体)) した結果、光学純度は 97% ee であった。

#### 【0053】

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 7.30-7.40 (m, 10H), 5.22 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.63 (s, 3H).

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品等の中間体として有用な光学活性  $\alpha$ -置換システインまたはその塩を安価で入手容易な原料から簡便、また工業的に有利に製造できる実用的な方法を提供する。

【解決手段】 システイン誘導体をチアゾリン化合物とし、光学活性な軸不斉 4 級アンモニウム塩を触媒として用いる立体選択的な置換基導入反応により光学活性チアゾリン化合物とし、これを加水分解することにより光学活性  $\alpha$ -置換システインまたはその塩を製造する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-288401
受付番号	50201474645
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年10月 2日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年10月 1日

次頁無

特願 2002-288401

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

氏 名

鐘淵化学工業株式会社